

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xermelo 250 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene una quantità di telotristat etiprato equivalente a 250 mg di telotristat etile.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 168 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film ovali di colore da bianco a biancastro (lunghe circa 17 mm e larghe circa 7,5 mm) con 'T-E' impresso su un lato e '250' impresso sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Xermelo è indicato per il trattamento della diarrea da sindrome carcinoide in associazione con la terapia con analogo della somatostatina (SSA) in pazienti adulti non adeguatamente controllati con la terapia SSA.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata è di 250 mg tre volte al giorno (tid).

In base ai dati attualmente disponibili, la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12 settimane di trattamento. Si raccomanda di rivalutare il beneficio della continuazione della terapia in un paziente che non risponda entro questo periodo di tempo.

Sulla base dell'alta variabilità inter-individuale osservata, non può essere escluso l'accumulo in una sottopopolazione di pazienti con sindrome carcinoide. Pertanto, l'assunzione di dosi maggiori non è raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

#### *Dosi dimenticate*

In caso di una dose dimenticata, i pazienti devono assumere la dose successiva all'orario successivo pianificato. I pazienti non devono assumere una dose doppia per compensare una dose dimenticata.

#### *Popolazioni speciali*

### Anziani

Non sono disponibili raccomandazioni specifiche sul dosaggio per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

### Compromissione renale

Non è richiesta una modifica della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa, che non richiedono dialisi (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda come misura precauzionale che i pazienti con insufficienza renale severa siano monitorati per i segni di ridotta tollerabilità.

L'uso di Xermelo non è raccomandato in pazienti con malattia renale allo stadio finale che richiedono dialisi (eGFR < 15mL/min richiede dialisi) in quanto l'efficacia e la sicurezza di Xermelo in questi pazienti non sono state stabilite.

### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio Child Pugh A), potrebbe essere necessario ridurre la dose a 250 mg due volte al giorno, secondo la tollerabilità. In pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio Child Pugh B), potrebbe essere necessario ridurre la dose a 250 mg una volta al giorno, secondo la tollerabilità. L'uso di telotristat non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (punteggio Child Pugh C) (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazione pediatrica

Non vi è un rilevante utilizzo di telotristat nella popolazione pediatrica per l'indicazione di sindrome carcinoide.

### Modo di somministrazione

Uso orale

Xermelo deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Innalzamento degli enzimi epatici

Nel corso di studi clinici si sono osservati innalzamenti degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). Se clinicamente indicato, si raccomanda il monitoraggio di laboratorio degli enzimi epatici prima e durante la terapia con telotristat. In pazienti con compromissione epatica, è raccomandato il continuo monitoraggio delle reazioni avverse e del peggioramento della funzionalità epatica.

Nei pazienti che sviluppano sintomi indicativi di una disfunzione epatica devono essere eseguiti i test per gli enzimi epatici e la terapia con telotristat deve essere sospesa se si sospetta un danno epatico. La terapia con telotristat non deve essere ripresa a meno che il danno epatico non possa essere associato ad un'altra causa.

### Stipsi

Telotristat riduce la frequenza delle evacuazioni. È stata segnalata stipsi nei pazienti che utilizzano una dose più elevata (500 mg). I pazienti devono essere monitorati per individuare la comparsa di segni e

sintomi di stipsi. Se si sviluppa stipsi, sarà necessario rivalutare l'uso di telotristat e di altre terapie concomitanti che hanno effetti sulla motilità intestinale.

#### Disturbi depressivi

Nel corso degli studi clinici e successivamente all'immissione in commercio, in alcuni pazienti trattati con telotristat sono stati segnalati depressione, umore depresso e interesse ridotto (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di riferire al medico qualsiasi sintomo di depressione, umore depresso e interesse ridotto.

#### Eccipienti

##### *Lattosio*

Xermelo contiene lattosio. I pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

##### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetto di altri medicinali su Xermelo

##### *Octreotide a breve durata d'azione*

La co-somministrazione di octreotide a breve durata d'azione con Xermelo diminuisce significativamente l'esposizione sistemica di telotristat etile ed il suo metabolita attivo telotristat (vedere paragrafo 5.2). Se è necessario il trattamento combinato di Xermelo con octreotide a breve durata, quest'ultimo deve essere somministrato almeno 30 minuti dopo la somministrazione di Xermelo.

##### *Inibitori della carbossilesterasi 2 (CES2)*

L'IC<sub>50</sub> dell'inibizione di loperamide sul metabolismo di telotristat etile da parte della CES2 era 5.2 µM. (vedere paragrafo 5.2). In studi clinici di fase 3, telotristat è stato abitualmente somministrato in associazione a loperamide, senza nessuna evidenza di problematiche di sicurezza.

#### Effetto di Xermelo su altri medicinali

##### *Substrati del CYP2B6*

Telotristat ha indotto CYP2B6 *in vitro* (vedere paragrafo 5.2). L'uso concomitante di Xermelo potrebbe ridurre l'efficacia dei medicinali che sono substrati del CYP2B6 (per es. acido valproico, bupropione, sertralina), diminuendo la loro esposizione sistemica. Si raccomanda il monitoraggio per efficacia subottimale.

##### *Substrati del CYP3A4*

L'uso concomitante di Xermelo potrebbe ridurre l'efficacia dei medicinali che sono substrati del CYP3A4 (per es. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatina, etinilestradiolo, amlodipina, ciclosporina...), diminuendo la loro esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda il monitoraggio per efficacia subottimale.

##### *Substrati della carbossilesterasi 2 (CES2)*

L'uso concomitante di Xermelo potrebbe modificare l'esposizione dei medicinali che sono substrati della CES2 (per es. prasugrel, irinotecan, capecitabina e flutamida) (vedere paragrafo 5.2).

Se la co-somministrazione è inevitabile, monitorare per efficacia non ottimale e reazioni avverse.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare una contraccezione adeguata durante il trattamento con telotristat.

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di telotristat etile nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Xermelo non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano contraccezione.

##### Allattamento

Non è noto se telotristat etile e il suo metabolita vengano escreti nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Xermelo non deve essere usato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di telotristat sulla fertilità umana. Negli studi sugli animali, telotristat non ha determinato nessun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Xermelo ha effetti minori sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Potrebbe verificarsi affaticamento dopo la somministrazione di telotristat, ai pazienti con affaticamento deve essere consigliato di astenersi dal guidare veicoli o dall'usare macchinari fino a quando i sintomi non si sono attenuati (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con telotristat sono state dolore addominale (26%), aumento della gamma-glutamyl transferasi (11%) e affaticamento (10%). Queste reazioni sono state generalmente di intensità lieve o moderata. La reazione avversa segnalata più frequentemente che ha determinato l'interruzione di telotristat è stata il dolore addominale, nel 7,1% dei pazienti (5/70).

##### Elenco delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono elencate le reazioni avverse segnalate in un insieme di dati di sicurezza aggregati, relativi a 70 pazienti affetti da sindrome carcinoide trattati con telotristat etile 250 mg tre volte al giorno in associazione con terapia a base di SSA nel corso degli studi clinici controllati con placebo. Le reazioni avverse sono elencate per classificazione per sistemi e organi del MedDRA e per frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

#### **Tabella 1 - Reazioni avverse segnalate in pazienti trattati con Xermelo**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Depressione, umore depresso	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale <sup>a</sup> , nausea	Distensione addominale, stipsi, flatulenza	Fecaloma <sup>c</sup> , ostruzione intestinale
Patologie epatobiliari	Gamma-glutamyl transferasi aumentata <sup>b</sup>	Alanina aminotransferasi aumentata (ALT), aspartato aminotransferasi aumentata (AST), fosfatasi alcalina (ALP) ematica aumentata	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Edema periferico, ipertensione	

<sup>a</sup> Dolore addominale (incluso dolore addominale alto e basso)

<sup>b</sup> Aumento della gamma-glutamyl transferasi (compresi termini preferiti di gamma-glutamyl transferasi aumentata, gamma-glutamyl transferasi e prove di funzionalità epatica anormale/aumento degli enzimi epatici per i quali la gamma-glutamyl transferasi è aumentata).

<sup>c</sup> Il fecaloma è stato osservato solo in uno studio clinico alla dose di 500 mg tid (due volte la dose raccomandata).

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Innalzamento degli enzimi epatici*

Sono stati segnalati innalzamenti dell'ALT >3 volte il limite superiore della norma (ULN) o ALP >2 ULN in pazienti sottoposti a terapia con telotristat, la maggior parte dei quali riferiti a una dose più elevata (500 mg). Questi effetti non sono stati associati ad innalzamenti concomitanti della bilirubina sierica totale. Gli innalzamenti sono risultati ampiamente reversibili con l'interruzione o la riduzione della dose oppure sono tornati nella norma mantenendo il trattamento alla stessa dose. Per la gestione clinica degli enzimi epatici elevati, vedere paragrafo 4.4.

##### *Patologie gastrointestinali*

L'evento avverso segnalato più frequentemente nei pazienti trattati con telotristat etile 250 mg tid è stato il dolore addominale (25,7%; 18/70) rispetto al placebo (19,7%; 14/71). La distensione addominale è stata riportata nel 7,1% dei pazienti (5/70) che hanno ricevuto telotristat etile 250 mg tid, rispetto al 4,2% nel gruppo placebo (3/71). La flatulenza è stata osservata nel 5,7% dei pazienti (4/70) e nel 1,4% (1/71) rispettivamente nel gruppo telotristat etile 250 mg e gruppo placebo. La maggior parte degli eventi è stata di intensità lieve o moderata e non ha limitato il trattamento in studio.

È stata segnalata stipsi nel 5,7% dei pazienti (4/70) nel gruppo trattato con telotristat etile 250 mg e nel 4,2% dei pazienti (3/71) nel gruppo trattato con placebo. Nella popolazione generale di sicurezza (239 pazienti) è stata osservata stipsi grave in 3 pazienti trattati con una dose più elevata (500 mg).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione nazionale riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

L'esperienza clinica con il sovradosaggio di telotristat nell'uomo è limitata. Sono stati segnalati disturbi gastrointestinali, compresi nausea, diarrea, dolore addominale, stipsi e vomito, in soggetti sani che hanno assunto una dose singola di 1.500 mg in uno studio di fase 1.

### Gestione

Il trattamento di un sovradosaggio deve includere la gestione generale dei sintomi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, Codice ATC: A16AX15

### Meccanismo d'azione

Sia il profarmaco (telotristat etile) che il suo metabolita attivo (telotristat) sono inibitori delle L-triptofano idrossilasi (TPH1 e TPH2, le fasi limitanti la biosintesi della serotonina). La serotonina svolge una funzione essenziale nella regolazione di numerosi processi fisiologici principali, comprese secrezione, motilità, infiammazione e sensibilità del tratto gastrointestinale, ed è ipersecreta nei pazienti affetti da sindrome carcinoide. Attraverso l'inibizione della TPH1 periferica, telotristat riduce la produzione di serotonina, alleviando in questo modo i sintomi associati alla sindrome carcinoide.

### Effetti farmacodinamici

Negli studi di fase 1, la somministrazione di telotristat etile a soggetti sani (intervallo di dose: da 100 mg una volta al giorno a 500 mg tid) ha determinato, rispetto al basale, riduzioni statisticamente significative della serotonina sierica e dell'acido 5-idrossiindolacetico (u5-HIAA) urinario nelle 24 ore rispetto al placebo.

Nei pazienti affetti da sindrome carcinoide, telotristat ha determinato riduzioni dell'u5-HIAA (vedere Tabella 3 per lo studio TELESTAR e le informazioni fornite per lo studio TELECAST). In entrambi gli studi di fase 3 sono state osservate riduzioni statisticamente significative dell'u5-HIAA per telotristat etile 250 mg tid rispetto al placebo.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di telotristat nel trattamento della sindrome carcinoide nei pazienti affetti da tumori neuroendocrini metastatici sottoposti a terapia a base di SSA sono state stabilite in una

sperimentazione multicentrica di fase 3, in doppio cieco, controllata con placebo, randomizzata, della durata di 12 settimane, condotta in pazienti adulti, che comprendeva un'estensione di 36 settimane in aperto durante la quale tutti i pazienti sono stati trattati con telotristat (studio TELESTAR).

L'efficacia è stata valutata complessivamente in 135 pazienti. L'età media era di 64 anni (intervallo da 37 a 88 anni), il 52% dei soggetti era composto da uomini e il 90% da caucasici. Tutti i pazienti erano affetti da tumori neuroendocrini metastatici ben differenziati e da sindrome carcinoide. Erano sottoposti a terapia a base di SSA e presentavano  $\geq 4$  evacuazioni al giorno.

Lo studio comprendeva un periodo di trattamento in doppio cieco di 12 settimane, durante il quale i pazienti sono stati trattati inizialmente con placebo (n=45), telotristat etile 250 mg (n=45) o una dose più elevata (telotristat etile 500 mg; n=45) tid. Durante lo studio, i pazienti potevano utilizzare farmaci di salvataggio (terapia a base di SSA a breve durata d'azione) e antidiarroici per alleviare i sintomi, ma dovevano mantenere una terapia con dose stabile di SSA a lunga durata d'azione per l'intera durata del periodo di trattamento in doppio cieco. Xermelo è stato assunto 15 minuti prima o entro 1 ora dopo il consumo di alimenti.

**Tabella 2: Risposta in termini di evacuazioni (studio TELESTAR)**

	Parametro	Placebo	Telotristat etile 250 mg tid
<b>Evacuazioni/giorno al basale</b>	Numero di pazienti	45	45
	Media al basale (DS)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
<b>Endpoint primario: variazione rispetto al basale delle evacuazioni/giorno medie in un periodo di 12 settimane</b>	Numero di pazienti	45	45
	Variazione media in 12 settimane: media (DS)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
<b>ANCOVA<sup>a</sup></b>	Differenza nella media dei minimi quadrati	---	-0,6
	LC 97,5% per la differenza	---	-1,16, -0,06
	Valore p	---	0,01
<b>Percentuale di pazienti con risposta duratura<sup>b</sup></b>	Numero di pazienti	45	45
	Soggetti responsivi, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) <sup>c</sup>
LC= limite di confidenza; tid=tre volte al giorno; DS=deviazione standard.			
a. Analisi della covarianza che include la stratificazione per gruppo di trattamento e 5-HIAA urinario alla randomizzazione come effetti fissi e numero basale di evacuazioni come covariata fissa.			
b. Definita come percentuale di pazienti responsivi con una riduzione $\geq 30\%$ del numero giornaliero di evacuazioni per $\geq 50\%$ del tempo durante il periodo di trattamento in doppio cieco.			
c. p=0,01			

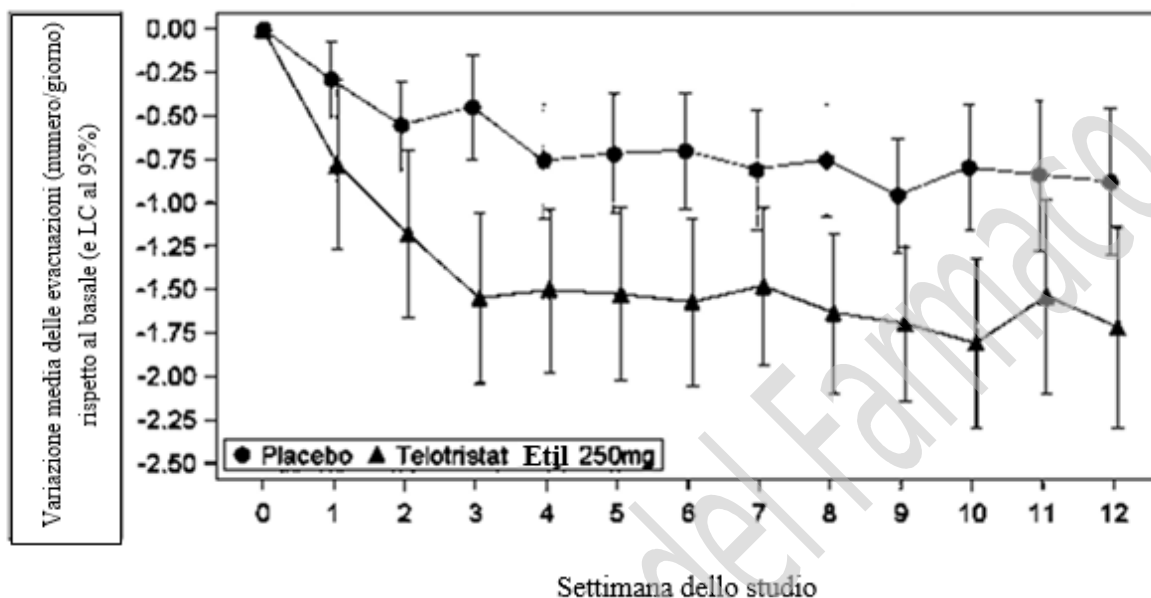
Quando si è osservato l'effetto completo di telotristat (durante le ultime 6 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco), la percentuale di pazienti responsivi con una riduzione di almeno il 30% delle evacuazioni era pari al 51% (23/45) nel gruppo trattato con 250 mg rispetto al 22% (10/45) nel gruppo trattato con placebo (analisi *post-hoc*).

Nel periodo di 12 settimane di trattamento in doppio cieco dello studio sono state osservate riduzioni settimanali medie della frequenza delle evacuazioni con telotristat rispetto al placebo già dopo



3 settimane e le riduzioni massime si sono verificate durante le ultime 6 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco (vedere Figura 1).

**Figura 1 - Variazione media delle evacuazioni rispetto al basale, per settimana dello studio durante il periodo di trattamento in doppio cieco, popolazione intent-to-treat**



Nota: questa figura mostra la media aritmetica e i limiti di confidenza (LC) al 95% (in base a una approssimazione normale) della variazione del numero medio di evacuazioni giornaliere (numero/giorno) in ciascuna settimana rispetto al basale.

La percentuale di pazienti che riferiscono riduzioni della frequenza di evacuazioni giornaliere rispetto al basale (media sulle 12 settimane) era:

- per pazienti con una riduzione media di almeno 1 evacuazione al giorno: 66,7% (telotristat etile 250 mg) e 31,1% (placebo)
- per pazienti con una riduzione media di almeno 1,5 evacuazioni al giorno: 46,7% (telotristat etile 250 mg) e 20,0% (placebo)
- per pazienti con una riduzione media di almeno 2 evacuazioni al giorno: 33,3% (telotristat etile 250 mg) e 4,4% (placebo)

**Tabella 3: escrezione di u5-HIAA al basale e alla settimana 12 (studio TELESTAR)**

	Parametro	Placebo	Telotristat etile 250 mg tid
<b>Escrezione di u5-HIAA (mg/24 ore) al basale</b>	Numero di pazienti	44	42
	Media al basale <sup>a</sup> (DS)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
<b>Variazione percentuale dell'escrezione di u5-HIAA (mg/24 ore) alla settimana 12 rispetto al basale</b>	Numero di pazienti	28	32
	Variazione percentuale alla settimana 12: media (DS)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Stima della differenza tra i trattamenti (LC al 95%) <sup>b</sup>	---	-53,4 <sup>c</sup> (-69,32; -38,79)

LC=limite di confidenza; tid=tre volte al giorno; DS=deviazione standard; u5-HIAA = acido 5-idrossiindolacetico urinario.

- a. Dati al basale relativi a tutti i pazienti con dati al basale.
- b. Per le analisi statistiche è stato utilizzato un test statistico della somma dei ranghi di Wilcoxon bloccata a 2 campioni (test di van Elteren), stratificata in funzione dell'u5-HIAA alla randomizzazione. I LC erano basati sulla stima di Hodges-Lehmann della differenza mediana appaiata.
- c.  $p < 0,001$

Non è stata osservata una differenza significativa tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda gli *endpoint* di vampate e dolore addominale.

Un'analisi *post-hoc* ha mostrato che il numero medio di iniezioni giornaliere di SSA a breve durata d'azione, utilizzate come terapia di salvataggio nel periodo di trattamento in doppio cieco di 12 settimane, era rispettivamente di 0,3 e 0,7 nel gruppo trattato con telotristat etile 250 mg e nel gruppo trattato con placebo.

Per valutare la rilevanza e l'impatto clinico del miglioramento dei sintomi in 35 pazienti, è stato condotto un sottostudio con intervista finale predefinita del paziente. Sono state rivolte domande ai partecipanti in cieco per caratterizzare ulteriormente il grado di variazione ottenuto durante la sperimentazione. Dodici pazienti hanno dichiarato di essere "molto soddisfatti" ed erano tutti trattati con telotristat. Le percentuali di pazienti "molto soddisfatti" erano di 0/9 (0%) con il placebo, 5/9 (56%) con telotristat etile 250 mg tid e 7/15 (47%) con una dose più elevata di telotristat etile.

In totale, 18 pazienti (13,2%) hanno prematuramente interrotto lo studio durante la fase in doppio cieco, 7 pazienti nel gruppo placebo, 3 nel gruppo telotristat etile 250 mg e 8 nel gruppo a dose più elevata. Alla conclusione del periodo di trattamento in doppio cieco di 12 settimane, 115 pazienti (85,2%) hanno iniziato il periodo di estensione in aperto di 36 settimane, durante il quale tutti i pazienti sono stati titolati a ricevere una dose più elevata di telotristat etile (500 mg) tid.

In uno studio di fase 3 dal disegno simile (TELECAST), l'efficacia è stata valutata complessivamente in 76 pazienti. L'età media era di 63 anni (intervallo da 35 a 84 anni), il 55% dei soggetti era composto da uomini e il 97% da caucasici.

Tutti i pazienti erano affetti da tumore neuroendocrino metastatico ben differenziato con sindrome carcinoide. La maggior parte dei pazienti (92,1%) presentava meno di 4 evacuazioni al giorno e tutti eccetto 9 erano sottoposti a terapia a base di SSA.

L'*endpoint* primario era la variazione percentuale dell'u5-HIAA alla settimana 12 rispetto al basale. L'escrezione media di u5-HIAA al basale era di 69,1 mg/24 ore nel gruppo trattato con 250 mg (n=17) e 84,8 mg/24 ore nel gruppo trattato con placebo (n=22). La variazione percentuale dell'escrezione di u5-HIAA alla settimana 12 rispetto al basale era di +97,7% nel gruppo trattato con placebo e di -33,2% nel gruppo trattato con 250 mg.

Il numero medio di evacuazioni giornaliere al basale era rispettivamente di 2,2 e 2,5 nel gruppo trattato con placebo (n=25) e nel gruppo trattato con 250 mg (n=25). La variazione della media delle evacuazioni giornaliere a 12 settimane rispetto al basale era rispettivamente di +0,1 e -0,5 nel gruppo trattato con placebo e nel gruppo trattato con 250 mg. Telotristat etile 250 mg ha mostrato che la consistenza delle feci, misurata con la scala delle feci di Bristol, era migliorata rispetto al placebo. Il 40% dei pazienti (10/25) ha mostrato risposta duratura (come definito nella Tabella 2) nel gruppo trattato con telotristat etile 250 mg rispetto allo 0% nel gruppo trattato con placebo (0/26) ( $p=0,001$ ).

La sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di telotristat sono state valutate in uno studio di estensione non pivotale (non randomizzato), di fase 3, multicentrico, in aperto, a lungo termine. I pazienti che hanno partecipato a qualsiasi studio sulla sindrome carcinoide di fase 2 o 3 di Xermelo

erano idonei a entrare nello studio allo stesso livello di dose e regime identificati nel loro studio originale, per almeno 84 settimane di trattamento. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza significativi.

L'obiettivo secondario di questo studio era di valutare i cambiamenti nella qualità della vita dei pazienti (QOL) fino alla settimana 84. La qualità della vita è stata generalmente stabile nel corso dello studio.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xermelo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sindrome carcinoide (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di telotristat etile e del suo metabolita attivo è stata caratterizzata in volontari sani e in pazienti affetti da sindrome carcinoide.

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale a volontari sani, telotristat etile è stato assorbito rapidamente e convertito quasi completamente nel suo metabolita attivo. Dopo la somministrazione orale, i livelli plasmatici di picco di telotristat etile sono stati raggiunti tra 0,53 e 2,00 ore e quelli del metabolita attivo tra 1,50 e 3,00 ore dopo. Dopo la somministrazione di una singola dose di 500 mg di telotristat etile (il doppio della dose raccomandata) a volontari sani a digiuno, la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-inf}$  medie erano rispettivamente 4,4 ng/ml e 6,23 ng•hr/ml per telotristat etile. La  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-inf}$  medie erano rispettivamente 610 ng/ml e 2320 ng•hr/ml per telotristat.

Nei pazienti affetti da sindrome carcinoide sottoposti a terapia a base di SSA a lunga durata d'azione è stata osservata inoltre una conversione rapida di telotristat etile nel suo metabolita attivo. Nella farmacocinetica generale è stata osservata un'elevata variabilità (intervallo % CV 18%-99%) dei parametri relativi a telotristat etile e al suo metabolita attivo. I parametri farmacocinetici medi di telotristat etile e del metabolita attivo sono risultati immutati tra la settimana 24 e la settimana 48, suggerendo un raggiungimento dello stato stazionario alla settimana 24 o prima.

### *Effetto del cibo*

In uno studio sugli effetti del cibo, la somministrazione di telotristat etile 500 mg con un pasto a elevato contenuto di grassi ha determinato un'esposizione più elevata del composto originale ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  e  $AUC_{0-∞}$  più elevate rispettivamente del 112%, 272% e 264% rispetto ai valori a digiuno) e al suo metabolita attivo ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  e  $AUC_{0-∞}$ , più elevate rispettivamente del 47%, 32% e 33% rispetto ai valori a digiuno).

### Distribuzione

Telotristat etile e il suo metabolita attivo si legano entrambi per >99% alle proteine plasmatiche umane.

### Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, telotristat etile subisce idrolisi nel suo metabolita attivo e principale, mediante le carbossilesterasi. L'unico metabolita di telotristat (metabolita attivo) che rappresenta costantemente >10% del totale del materiale plasmatico farmaco-correlato è il suo metabolita ossidativo decarbossilato deaminato, LP-951757. L'esposizione sistemica a LP-951757 è risultata

circa il 35% dell'esposizione sistemica a telotristat (metabolita attivo) nello studio sul bilancio di massa. LP-951757 era farmacologicamente inattivo al TPH1 *in vitro*.

## Interazioni

### Citocromi CYP2B6

*In vitro*, telotristat (metabolita attivo) ha causato un aumento concentrazione-dipendente nei livelli di CYP2B6 mRNA (aumento >2 volte e >20% del controllo positivo con un effetto massimo osservato simile al controllo positivo), suggerendo una possibile induzione del CYP2B6 (vedere paragrafo 4.5).

### CYP3A4

In base ai risultati *in vitro*, telotristat etile e il suo metabolita attivo non hanno mostrato di indurre il CYP3A4 a concentrazioni sistemiche rilevanti. Il potenziale di telotristat etile di indurre il CYP3A4 non è stato valutato alle concentrazioni attese a livello intestinale, a causa della sua bassa solubilità *in vitro*.

*In vitro* telotristat etile è coinvolto in un'interazione allosterica con CYP3A4 risultante allo stesso tempo in una ridotta conversione di midazolam in -OH-MDZ e in un'aumentata conversione in 4-OH-MDZ.

In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco (DDI) *in vivo* con midazolam (un substrato sensibile del CYP3A4), dopo somministrazione di dosi multiple di telotristat etile, l'esposizione sistemica al concomitante midazolam è stata significativamente diminuita (vedere paragrafo 4.5). Quando 3 mg di midazolam sono stati somministrati per via orale dopo 5 giorni di trattamento con telotristat etile 500 mg tid (il doppio della dose raccomandata), la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-inf}$  medie di midazolam sono diminuite rispettivamente del 25% e del 48% rispetto alla somministrazione di midazolam da solo. Anche la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-inf}$  medie per il metabolita attivo, 1'-idrossimidazolam, sono diminuite rispettivamente del 34% e del 48%.

### Altri CYP

Sulla base dei risultati *in vitro* non si prevedono interazioni clinicamente rilevanti con altri citocromi P450.

### Carbossilesterasi

L'IC<sub>50</sub> dell'inibizione di loperamide sul metabolismo del telotristat etile da CES2 corrisponde a 5,2  $\mu$ M (vedere paragrafo 4.5).

*In vitro*, telotristat etile ha inibito la CES2 con una IC<sub>50</sub> approssimativamente di 0,56  $\mu$ M.

### Proteine di trasporto

#### Glicoproteina P (P-gp) e proteina 2 associata a resistenza multi-farmaco (MRP-2)

*In vitro*, telotristat etile ha inibito la P-gp, ma il suo metabolita attivo non l'ha inibita a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Telotristat etile ha inibito il trasporto mediato da MRP2 (inibizione del 98%).

In uno studio clinico specifico di interazione farmaco-farmaco, la  $C_{max}$  e l' $AUC$  di fexofenadina (un substrato della P-gp e della MRP-2) sono aumentate del 16% quando una singola dose di fexofenadina da 180 mg è stata co-somministrata per via orale con una dose di 500 mg di telotristat etile tid (il doppio della dose raccomandata) per 5 giorni. Sulla base del piccolo incremento osservato, le interazioni clinicamente significative con i substrati della P-gp e della MRP-2 sono improbabili.

#### Proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP)

*In vitro*, telotristat etile ha inibito la BCRP ( $IC_{50} = 20 \mu M$ ), ma il suo metabolita attivo telotristat non ha mostrato nessuna inibizione significativa dell'attività della BCRP ( $IC_{50} > 30 \mu M$ ). Il potenziale di interazione farmacologica *in vivo* mediante l'inibizione della BCRP è considerato basso.

#### Altre proteine di trasporto

In base ai risultati *in vitro*, non è attesa nessuna interazione clinicamente rilevante con altre proteine di trasporto.

#### Octreotide a breve durata d'azione

Uno studio che ha valutato l'effetto di octreotide a breve durata d'azione (3 dosi da 200 microgrammi iniettate per via sottocutanea a 8 ore di distanza) sulla farmacocinetica di una dose singola di telotristat etile 500 mg in volontari sani normali ha mostrato una riduzione dell'86% e dell'81% della media geometrica della  $C_{max}$  e dell' $AUC_{0-tlast}$  di telotristat etile (vedere paragrafo 4.5). Non sono state osservate esposizioni ridotte in uno studio clinico di 12 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, multicentrico, condotto in pazienti adulti affetti da sindrome carcinoide sottoposti a terapia con SSA a lunga durata d'azione.

#### Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

##### Riduttori di acidità

L'uso concomitante di telotristat etiprato (Xermelo, sale ippurato di telotristat etile) con riduttori di acidità (omeprazolo e famotidina) ha dimostrato che l' $AUC$  del telotristat etile aumenta di 2-3 volte, mentre l' $AUC$  del metabolita attivo (telotristat) non cambia.

Dal momento che telotristat etile viene rapidamente convertito nel suo metabolita attivo, che ha un'azione pari a 25 volte quella di telotristat etile, non sono necessari aggiustamenti della dose quando si utilizza Xermelo con riduttori di acidità.

##### Eliminazione

Dopo una singola dose orale di 500 mg di  $^{14}C$ -telotristat etile, è stato recuperato circa il 93% della dose. La maggior parte è stata eliminata nelle feci.

Telotristat etile e telotristat hanno una bassa eliminazione renale dopo somministrazione orale (meno dell'1% della dose recuperata dalle urine).

A seguito di una singola dose orale da 250 mg di telotristat etile in volontari sani, le concentrazioni urinarie di telotristat etile erano prossime o inferiori al limite di quantificazione ( $<0,1 \text{ ng / mL}$ ). La clearance renale di telotristat era di  $0,126 \text{ L / h}$ .

L'emivita apparente di telotristat etile nei volontari sani normali dopo una singola dose orale di 500 mg di  $^{14}C$ -telotristat etile è stata di circa 0,6 ore, mentre quella del suo metabolita attivo è stata di 5 ore. Dopo la somministrazione di 500 mg tid, l'emivita terminale apparente è stata di circa 11 ore.

##### Linearità/non linearità

Nei pazienti trattati con 250 mg tid, è stato osservato un lieve accumulo dei livelli di telotristat, con un tasso di accumulo mediano basato sull' $AUC_{0-4h}$  pari a 1,55 [minimo 0,25; massimo 5,00; n=11; settimana 12], con un'elevata variabilità inter-soggetto (% CV = 72%). Nei pazienti trattati a 500 mg tid (il doppio della dose raccomandata), è stato osservato un tasso di accumulo mediano basato sull' $AUC_{0-4h}$  pari a 1,095 (minimo 0,274; massimo 11,46; n=16; settimana 24), con un'elevata variabilità inter-soggetto (% CV = 141,8%).

In base all'elevata variabilità inter-soggetto osservata, la possibilità di accumulo in un sottogruppo di pazienti affetti da sindrome carcinoide non può essere esclusa.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

L'influenza dell'età sulla farmacocinetica di telotristat etile e del suo metabolita attivo non è stata valutata in modo conclusivo. Non sono stati eseguiti specifici studi nella popolazione anziana.

### *Compromissione renale*

È stato condotto uno studio per valutare l'impatto della compromissione renale sulla farmacocinetica di una singola dose di 250 mg di telotristat etile. In questo studio sono stati inclusi otto soggetti con compromissione renale da severa a moderata che non necessitavano di dialisi (eGFR  $\leq$  33 mL / min allo screening e  $\leq$  40 mL / min il giorno precedente alla somministrazione) e otto soggetti sani o con compromissione lieve (eGFR  $\geq$  88 mL / min allo screening e  $\geq$  83 mL / min il giorno precedente alla somministrazione).

Nei soggetti con compromissione renale da severa a moderata è stato osservato un aumento (1,3 volte) del picco di esposizione C<sub>max</sub> di telotristat etile e un aumento (<1,52 volte) dell'esposizione plasmatica (AUC) e della C<sub>max</sub> del suo metabolita attivo telotristat rispetto a soggetti sani o con compromissione renale lieve.

La variabilità dei principali parametri plasmatici farmacocinetici di LP-778902 era più alta nei soggetti con compromissione renale da severa a moderata (CV% 53,3% per C<sub>max</sub> e 77,3% per AUC) rispetto ai soggetti sani o con compromissione renale lieve (CV% 45,4% per C<sub>max</sub> e 39,7% per AUC).

La somministrazione di una singola dose di 250 mg è stata ben tollerata nei soggetti con compromissione renale da severa a moderata.

Complessivamente, la compromissione renale da severa a moderata non ha comportato un cambiamento clinicamente significativo del profilo farmacocinetico o della sicurezza del telotristat etile e del suo metabolita telotristat. Pertanto, l'aggiustamento della dose non appare necessario in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa, che non richiedono dialisi. Data l'elevata variabilità osservata, si raccomanda come misura precauzionale che i pazienti con insufficienza renale severa siano monitorati per i segni di ridotta tollerabilità.

L'efficacia e la sicurezza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale che richiedono dialisi (eGFR <15 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> che richiedono dialisi) non sono state stabilite.

### *Compromissione epatica*

Uno studio sulla compromissione epatica è stato condotto in soggetti con compromissione epatica lieve e moderata e in soggetti sani. Con una dose singola di 500 mg, le esposizioni al composto originale e al suo metabolita attivo (in base all'AUC<sub>0-last</sub>) erano più elevate nei pazienti con compromissione epatica lieve (rispettivamente 2,3 e 2,4 volte) e nei pazienti con compromissione epatica moderata (rispettivamente 3,2 e 3,5 volte) rispetto ai soggetti sani. La somministrazione di una singola dose di 500 mg è stata ben tollerata. Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (rispettivamente punteggio Child Pugh A e B) può essere necessaria una riduzione della dose in base alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Un ulteriore studio sulla compromissione epatica è stato condotto in soggetti con grave compromissione epatica e in soggetti sani. Ad una singola dose di 250 mg, l'esposizione al composto originale (AUC<sub>t</sub> e C<sub>max</sub>) è risultata aumentata rispettivamente del 317,0% e del 529,5%, e al metabolita attivo (AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub> e C<sub>max</sub>) rispettivamente del 497%, 500% e 217%, nei soggetti con grave compromissione epatica rispetto a soggetti con normale funzionalità epatica. Inoltre, l'emivita del metabolita attivo era aumentata, ad esempio l'emivita media era di 16,0 ore in soggetti con grave compromissione epatica rispetto a 5,47 ore in soggetti sani. Sulla base di questi risultati, l'uso di telotristat etiprato non è raccomandato nei pazienti con grave compromissione epatica (punteggio Child Pugh C) (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Nei ratti è stata osservata una riduzione della serotonina (5-HT) cerebrale a una dose  $\geq 1.000$  mg/kg/giorno di telotristat etiprato per via orale. I livelli di 5-HIAA cerebrale sono risultati immutati a tutte le dosi di telotristat etile esaminate. Questo livello equivale a circa 14 volte l'esposizione nell'uomo (AUC totale) alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 750 mg/giorno per il metabolita attivo LP-778902.

Nello studio di tossicità a dosi ripetute di 26 settimane nei ratti, è stato determinato un No-Observed Adverse Effect Level (NOAEL) di 50 mg/kg/giorno. Questo livello equivale a circa 0,4 volte l'esposizione nell'uomo (AUC totale) alla MRHD di 750 mg/giorno per il metabolita attivo LP-778902. A dosi di 200 e 500 mg/kg/giorno sono state osservate degenerazione/necrosi nelle porzioni non ghiandolari e/o ghiandolari dello stomaco e/o aumento delle goccioline proteiche nelle porzioni ghiandolari dello stomaco. Le alterazioni microscopiche nel tratto gastrointestinale sono scomparse con un periodo di recupero di 4 settimane. La rilevanza di questi risultati gastrointestinali nell'uomo non è nota.

Nei cani è stata osservata una riduzione dei livelli di 5-HT e 5-HIAA cerebrali a una dose rispettivamente di 200 mg/kg/giorno e di 30 mg/kg/giorno di telotristat etiprato per via orale. Questo livello equivale a circa 21 volte l'esposizione nell'uomo (AUC totale) alla MRHD di 750 mg/giorno per il metabolita attivo LP-778902. Non è stata osservata una riduzione dei livelli di 5-HT e 5-HIAA cerebrali dopo la somministrazione intravenosa del metabolita attivo. La significatività clinica della riduzione del 5-HIAA cerebrale con o senza una riduzione concomitante del 5-HT cerebrale non è nota.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 39 settimane nei cani, è stato determinato un NOAEL di 300 mg/kg/giorno. I segni clinici erano limitati all'aumento della frequenza di feci liquide a tutte le dosi. Questo livello equivale a circa 20 volte l'esposizione nell'uomo (AUC totale) alla MRHD di 750 mg/giorno per il metabolita attivo LP-778902.

Il potenziale cancerogeno di telotristat etiprato è stato studiato in topi transgenici (26 settimane) e in ratti (104 settimane). Questi studi hanno confermato che telotristat non ha aumentato l'incidenza di tumori in entrambe le specie e i sessi, a dosi corrispondenti ad un'esposizione di circa 10-15 volte e da 2 a 4,5 volte l'esposizione umana al metabolita attivo alla MRHD in topi e ratti, rispettivamente.

Nei ratti non sono stati evidenziati effetti avversi sulla fertilità maschile e femminile. Lo sviluppo pre-natale nei ratti e nei conigli è stato influenzato dall'aumento della mortalità pre-natale (aumento delle morti fetali precoci e tardive), mentre non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo post-natale nei ratti. Il NOAEL per la tossicità parentale/materna/pre-natale e post-natale è di 500 mg/kg/giorno nei ratti, corrispondente a 3-4 volte l'esposizione umana stimata (AUC<sub>0-24</sub>) del metabolita attivo LP-778902 alla MRHD. Nei conigli il NOAEL per la tossicità materna e pre-natale è di 125 mg/kg/giorno, corrispondente a 1,5 – 4 volte l'esposizione umana stimata (AUC<sub>0-24</sub>) del metabolita attivo LP-778902 alla MRHD.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio

Idrossipropilcellulosa  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento con film

Poli(vinile alcool) (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talco (E553b)

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC/PCTFE/PVC/Al  
I blister sono confezionati in una scatola.

Confezioni da 90 e 180 compresse rivestite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne Billancourt  
Francia

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2017



Data del rinnovo più recente:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

BEAUFOR IPSEN INDUSTRIE  
RUE ETHE VIRTON  
DREUX  
28100  
Francia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).